

## Hydrierverfahren zur Herstellung optisch aktiver Alkohole oder Carbonsäuren

### Beschreibung:

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkyl-, Aryl- oder Chlor-substituierter Alkohole oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen oder deren Säurederivate oder Cyclisierungsprodukte durch Hydrierung der entsprechend substituierten optisch aktiven Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Säurederivate.
- 10 Die genannten Zielverbindungen stellen für die pharmazeutische und kosmetische Industrie wertvolle Intermediate zur Herstellung von Arzneimitteln, Duftstoffen und anderen organischen Feinchemikalien dar, die kostengünstig nur schwer zugänglich sind.
- 15 Die EP-A 0696575 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen durch Hydrierung der entsprechenden Aminosäuren in Gegenwart von mit Wasserstoff reduzierten Ru-haltigen Katalysatoren bei Temperaturen von 50 bis 150°C und Drucken von 5 bis 300 bar.
- 20 Die EP-A 0717023 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen durch Reduktion der entsprechenden optisch aktiven Carbonsäuren in Gegenwart von mit Wasserstoff reduzierten Ru-haltigen Katalysatoren bei Temperaturen < 160°C und Drücken < 250 bar.
- 25 Die WO 99/38838 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminoalkoholen durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Aminosäuren mit bi- bzw. trimetallischen ungeträgerten oder geträgerten Ru-Katalysatoren unter Zusatz von Säure.
- 30 In der WO 99/38613 wird die Herstellung von ungeträgerten Hydrierkatalysatoren, die Ruthenium und wenigstens ein weiteres Metall mit einer Ordnungszahl von 23 bis 82 enthalten. Mit diesen Katalysatoren lassen sich Carbonsäuren und deren Derivate bei milden Bedingungen hydrieren. Bei enantiomerenreinen Substraten beträgt der erzielbare Enantiomerenüberschuss maximal 98.8 % bei Ausbeuten unter 80 %.
- 35 Die WO 99/38824 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen durch Reduktion von optisch aktiven Carbonsäuren in Gegenwart von mit Wasserstoff reduzierten Ru-haltigen Katalysatoren, die mindestens ein weiteres Metall mit den Ordnungszahlen im Bereich von 23 bis 82 enthalten.
- 40 In der EP-A 1051388 werden ungeträgerte Ru/Re-Suspensionskatalysatoren beschrieben, mit denen sich chirale  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Hydroxysäuren bei 60 bis 100°C und

200 bar Wasserstoffdruck zu den entsprechenden chiralen Alkoholen reduzieren lassen.

5 Aus der US-4,659-686 geht hervor, dass mit Alkali- oder Erdalkalidotierten Katalysatoren, die ein Pt-Gruppen-Metall und Re auf Kohle enthalten, bei der Hydrierung von Äpfelsäure als Reaktionsprodukte Tetrahydrofuran (THF) und/oder Butandiol (BDO) entstehen. Butantriol wird mit diesen Katalysatoren nicht gefunden.

10 Die EP-A 147 219 beschreibt Pd-Re-Katalysatoren und ihre Verwendung in einem Verfahren zur Herstellung von THF und BDO. Aus Beispiel 39 geht hervor, dass die Hydrierung von Äpfelsäure bei 200°C und 170 bar in Ausbeuten von 66 % THF und von 21 % zu BDO führt. Butantriol wird nicht gefunden.

15 In Adv. Synth. Catal. 2001, 343, Nr. 8 wird die Verwendung des Nishimura-Katalysators (Rh-Pt-Oxid) für die racemisierungsfreie Hydrierung von  $\alpha$ -Aminosäureestern und  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureestern beschrieben. Dort werden allerdings große Mengen (10 Gew.-%) des teuren Katalysatorsystems benötigt. Des weiteren müssen die freien Carbonsäuren in einem weiteren Syntheseschritt zunächst in die entsprechenden Ester überführt werden.

20

Ein Problem bei der Verwendung Ru-haltiger Katalysatoren bei der Hydrierung von Carbonsäuren besteht darin, dass diese zur starken Decarbonylierung der eingesetzten Edukte bzw. erhaltenen Produkte unter Freisetzung von Kohlenmonoxyd neigen. Neben dem damit verbundenen starken Druckanstieg stellt die Reduktion des freigesetzten Kohlenmonoxids zum Methan ein großes Sicherheitsrisiko dar.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Hydrierung optisch aktiver Carbonsäuren oder deren Säurederivate zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen bereitzustellen, bei dem die unerwünschte Decarbonylierung der eingesetzten Edukte bzw. der gebildeten Produkte weitestgehend vermieden wird.

30

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung optisch aktiver Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkyl-, Aryl- oder Chlor-substituierter Alkohole oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen oder  
35 deren Säurederivate oder Cyclisierungsprodukte durch Hydrierung der entsprechend substituierten optisch aktiven Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Säurederivate in Gegenwart eines Katalysators, dessen Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au und mindestens ein weiteres Element ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni,  
40 Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu enthält.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Hydrierung von optisch aktiven Mono- oder Dicarbonsäuren mit 3 bis 25, bevorzugt mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen, die geradkettig, verzweigt oder cyclisch sein können und mindestens einen, üblicherweise 1 bis 4, an je ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom gebundenen Substituenten aufweisen. Das Verfahren eignet sich gleichermaßen zur Hydrierung von Säurederivaten der genannten substituierten Carbonsäuren. Dabei ist unter dem Begriff Säurederivate hier wie im gesamten Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verstehen, dass die Säurefunktion in Form eines Esters, eines Halbesters, eines Anhydrids oder eines Amids, bevorzugt in Form eines Esters oder Halbesters vorliegt.

Unter optisch aktiven Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Verbindungen zu verstehen, die in der Lage sind, als solche oder in gelöster Form die Polarisationssebene des durchtretenden linear polarisierten Lichtes zu drehen. Bei Verbindungen mit einem stereogenen Zentrum handelt es sich dabei um nicht-racemische Gemische der beiden Enantiomere, d.h. um Gemische, in denen die beiden Enantiomere zu nicht gleichen Teilen vorliegen. Im Falle der Umsetzung von Verbindungen mit mehr als einem Stereozentrum können verschiedene Diastereomere erhalten werden, die jeweils für sich betrachtet als optisch aktive Verbindungen aufzufassen sind.

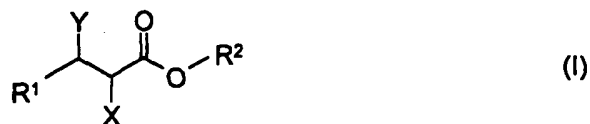
Als an asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome gebundene Substituenten kommen in Betracht: Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkyl-, Aryl- oder Chlor-Substituenten, wobei unter Alkoxy-Substituenten insbesondere solche zu verstehen sind, deren an das Sauerstoffatom gebundener organischer Rest 1 bis 8 Kohlenstoffatome aufweist, Amino-Substituenten in Form des freienamins oder bevorzugt in protonierter Form als Ammoniumsalz und gegebenenfalls mit einem oder zwei organischen Resten mit je 1 bis 5 Kohlenstoffatomen vorliegen können, die Alkyl-Substituenten 1 bis 10 Kohlenstoffatome und die Aryl-Substituenten 3 bis 14 Kohlenstoffatome aufweisen und ihrerseits unter den Reaktionsbedingungen stabile Substituenten tragen können und die Aryl-Substituenten auch 1 bis 3 Heteroatome wie beispielsweise N, S und /oder O aufweisen können.

Die genannten Substituenten können prinzipiell an jeder möglichen Stelle der umzusetzenden Mono- oder Dicarbonsäure angebunden sein. Bevorzugte Substrate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche, die mindestens einen der genannten Substituenten aufweisen, der an ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position, besonders bevorzugt in  $\alpha$ -Position zu der zu hydrierenden Säurefunktion aufweisen.

Die erfindungsgemäße Hydrierreaktion kann im Falle der Umsetzung von Dicarbonsäuren wahlweise so geführt werden, dass entweder nur eine oder beide der im Substrat-

molekül vorhandenen Carbonsäurefunktionen bzw. Carbonsäurederivatfunktionen zu den Hydroxyfunktionen hydriert werden.

- Beispielsweise eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Umsetzung optisch  
5 aktiver Carbonsäuren oder deren Säurederivate der Formel I,



in der die Reste folgende Bedeutung haben:

10

R<sup>1</sup>: Geradkettiges und verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, wobei die genannten Reste durch NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OH, COOH und/oder weitere, unter den Reaktionsbedingungen stabile Gruppen substituiert sein können,

15 R<sup>2</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

X, Y:

Unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder OR<sup>7</sup>, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl mit der Maßgabe dass mindestens  
20 einer der Reste X oder Y nicht Wasserstoff ist,

X und R<sup>1</sup> oder Y und R<sup>1</sup>:

Gemeinsam auch einen 5- bis 8-gliedrigen Cyclus darstellen können,

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>:

Unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, geradkettiges und verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, in dem eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder NR<sup>8</sup> ersetzt ist,

30 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> sowie R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>:

Unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7 bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup>:

35 Gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht,

R<sup>7</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R<sup>1</sup> und R<sup>7</sup>:

40 Gemeinsam auch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht und

$R^8$ : Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Aralkyl oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl,

5 oder deren Säureanhydride zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen.

Die Reste  $R^1$  können breit variiert werden und auch mehrere, z. B. 1 bis 3 unter den Reaktionsbedingungen stabile Substituenten wie  $NR^3R^4$ , OH und/oder COOH tragen.

10 Beispielhaft seien folgende Reste für  $R^1$  genannt:

$C_1$ - $C_6$ -Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methyl-propyl, 2-Methyl-propyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methyl-pentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Di-methylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl oder 1-Ethyl-2-methylpropyl,

15  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl wie  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl (vorstehend genannt) oder unverzweigtes oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl oder Dodecadecyl,

$C_7$ - $C_{12}$ -Aralkyl wie Phenylmethyl, 1-Phenylethyl 2-Phenylethyl, 1-Phenylpropyl, 2-Phenylpropyl oder 3-Phenylpropyl,

25  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl wie Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, wobei die aromatischen Reste Substituenten wie  $NR^9R^{10}$ , OH und/oder COOH tragen können.

Für  $R^2$  seien beispielhaft folgende Bedeutungen genannt:

30 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl (wie vorstehend genannt) oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl wie z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

Anstelle der Carbonsäureester können auch die Säureanhydride als Carbonsäurederivate eingesetzt werden.

35

Die Reste X und Y stehen unabhängig voneinander für Chlor,  $NR^5R^6$  oder  $OR^7$ , wobei  $R^5$  und  $R^6$ , genauso wie  $R^3$  und  $R^4$ , bzw.  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges und verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl, insbesondere  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Aralkyl oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, insbesondere Phenyl, oder für  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl (je-  
40 weils wie vorstehend für die Reste  $R^1$  und  $R^2$  genannt) stehen und wobei mindestens einer der Reste X und Y nicht Wasserstoff bedeutet.

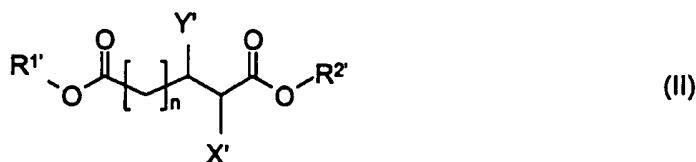
Die Reste X und R<sup>1</sup> oder Y und R<sup>1</sup> können gemeinsam auch einen 5- bis 8-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten und gegebenenfalls substituierten Ring, beispielsweise einen Cyclopentyl- einen Cyclohexyl- oder einen Cyclooctyl-Rest darstellen.

- 5 Die Reste R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sowie R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> können unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch für  $-(CH_2)_m-$  stehen, wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7, insbesondere 4 oder 5 bedeutet. Dabei kann eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder NR<sup>8</sup> ersetzt sein.
- 10 Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>5</sup> können auch gemeinsam für  $-(CH_2)_n-$  stehen, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht.

- Der Rest R<sup>7</sup> steht vorzugsweise für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, 1-Methylethyl, 1,1-Dimethylethyl, Hexyl, Cyclohexyl oder Dodecyl. Er kann auch gemeinsam mit R<sup>1</sup> für  $-(CH_2)_n-$  stehen, wobei n einer ganzen Zahl von 2 bis 6 entspricht.
- 15

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich auch zur Umsetzung optisch aktiver Dicarbonsäuren oder deren Säurederivate, insbesondere solcher der Formel (II)

20



wobei

- 25 X', Y': unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder OR<sup>7</sup>, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl mit der Maßgabe dass mindestens einer der Reste X' oder Y' nicht Wasserstoff ist,
- 30 R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>: unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl und
- n eine ganze Zahl von 0 bis 8 bedeutet
- 35 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>: unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff, geradkettiges und verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-Aralkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, in dem eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder NR<sup>8</sup> ersetzt ist und gemeinsam auch  $-(CH_2)_m-$ , wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7 bedeutet,
- R<sup>7</sup>: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl und

$R^8$ : Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Aralkyl oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl

5 bedeutet, zu den entsprechenden optisch aktiven Hydroxycarbonsäuren oder deren Säurederivaten oder, im Fall der Hydrierung beider Carbonsäurefunktionen, zu den entsprechenden optisch aktiven substituierten Diolen. So lassen sich beispielsweise optisch aktive Hydroxydicarbonsäuren auch zu den entsprechend optisch aktiven Triolen hydrieren.

10

$R^1$  und  $R^2$  können beispielhaft und unabhängig voneinander folgende Bedeutungen annehmen: Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl (wie vorstehend für Rest  $R^1$  in Formel I genannt) oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl wie z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

15

Anstelle der Carbonsäureester können auch die Säureanhydride als Carbonsäurederivate eingesetzt werden.

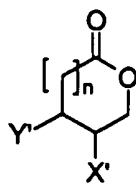
20 Die Reste  $X'$  und  $Y'$  stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor,  $NR^5R^6$  oder  $OR^7$ , wobei  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, geradkettiges und verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl, insbesondere  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{12}$ -Aralkyl oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, insbesondere Phenyl, oder für  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl (jeweils wie vorstehend für die Reste  $R^1$  und  $R^2$  in Formel I genannt) stehen.

25 Die Reste  $R^5$  und  $R^6$  können unabhängig voneinander jeweils gemeinsam auch für  $-(CH_2)_m-$  stehen, wobei m eine ganze Zahl von 4 bis 7, insbesondere 4 oder 5 bedeutet. Dabei kann eine  $CH_2$ -Gruppe durch O oder  $NR^8$  ersetzt sein.

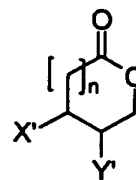
30 Der Rest  $R^7$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl, besonders bevorzugt für Methyl, Ethyl, 1-Methylethyl, 1,1-Dimethylethyl, Hexyl, Cyclohexyl oder Dodecyl.

35 Die durch das erfindungsgemäße Verfahren durch Hydrierung optisch aktiver Dicarbonsäuren, beispielsweise solcher der Formel II, erhältlichen optisch aktiven Hydroxycarbonsäuren oder Diolen können unter geeigneten Bedingungen auch durch intramolekulare Cyclisierung optisch aktive Cyclisierungsprodukte, beispielsweise Lactone, Lactame oder cyclische Ether bilden. Bevorzugte Cyclisierungsprodukte stellen die Lactone und cyclische Ether dar, deren Herstellung in optisch aktiver Form durch Hydrierung optisch aktiver Dicarbonsäuren und anschließender Cyclisierung auch ein Gegenstand dieser Erfindung ist. Bevorzugte, in erfindungsgemäßer Weise ausgehend von optisch aktiven Dicarbonsäuren der Formel II zugängliche optisch aktive Lactone sind beispielsweise solche der Formel III oder IV

40



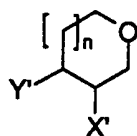
(III)



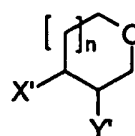
(IV)

wobei die Reste X', Y' und n die für Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 5 Bevorzugte, in erfindungsgemäßer Weise ausgehend von optisch aktiven Dicarbonsäuren der Formel II in optisch aktiver Form zugängliche cyclische Ether sind beispielsweise solche der Formel V oder VI



(V)



(VI)

- 10 wobei die Reste X', Y' und n die für Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen.

Auf diese Weise sind durch das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise folgende Lactone in optisch aktiver Form zugänglich: 2-Hydroxy-γ-butyrolacton, 3-Hydroxy-γ-butyrolacton, 2-Chlor-γ-butyrolacton, 3-chlor-γ-butyrolacton, 2-Amino-γ-butyrolacton, 3-Amino-γ-butyrolacton, 2-Methyl-γ-butyrolacton, 3-Methyl-γ-butyrolacton, 3-Hydroxy-δ-valerolacton, 4-Hydroxy-δ-valerolacton.

- 15

Darunter ist 3-Hydroxy-γ-butyrolacton in optisch aktiver Form im Rahmen des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens besonders bevorzugt.

20

Als durch das erfindungsgemäße Verfahren in optisch aktiver Form zugängliche cyclische Ether seien beispielhaft genannt: 2-Hydroxy-Tetrahydrofuran, 2-Methyl-Tetrahydrofuran und 2-Amino-Tetrahydrofuran.

- 25 Als bevorzugte, durch das erfindungsgemäße Verfahren in optisch aktiver Form zugängliche Verbindungen seien beispielhaft genannt:

- 1,2- und 1,3-Aminoalkohole wie beispielsweise: α-Alaninol, sowie jeweils in der α- oder β-Form: Leucinol, Isoleucinol, Valinol, Isoleucinol, Serinol, Threoninol, Lysinol, Phenylalaninol, Tyrosinol, Prolinol sowie die aus den Aminosäuren Ornithin, Citrullin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin und Glutaminsäure erhältlichen Alkohole durch Umset-
- 30



zung der entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminosäuren oder deren Säurederivate,

5 1,2- und 1,3-Alkandiole wie beispielsweise: 1,2-Propandiol, 1,2-Butandiol, 1,2-Pentandiol, 1,3-Pentandiol durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren oder deren Säurederivate,

10 1,2- und 1,3-Chloralkohole wie beispielsweise 2-Chlorpropanol durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Chlorcarbonsäuren  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Chlordicarbonsäuren oder deren Säurederivate,

15 1,2- und 1,3-Alkylalkohole wie beispielsweise 2-Methyl-1-butanol, 2,3-Dimethylbutan-1,4-diol oder 2-Methylbutan-1,4-diol durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Alkyl-Carbonsäuren oder deren Säurederivate,

15 Triole wie beispielsweise 1,2,4-Butantriol, 1,2,5-Pentantriol, 1,2,6-Hexantriol durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Hydroxy-Hydroxydicarbonsäuren und

20 Dihydroxycarbonsäuren oder deren Säurederivate wie z.B. 3,4-Dihydroxybuttersäure durch Umsetzung der entsprechenden optisch aktiven Dicarbonsäuren.

25 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Hydrierverfahrens eignen sich solche Katalysatoren, deren Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au und mindestens ein weiteres Element ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu enthalten.

30 Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens bevorzugte Katalysatoren sind solche, deren Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, und mindestens ein weiteres Element ausgewählt aus der oben angegebenen Gruppe von Elementen enthalten. Unter diesen weiteren Elementen sind bevorzugt die Elemente Sn, Ge, Cr, Mo und W, besonders bevorzugt Sn.

35 Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders bevorzugte Katalysatoren enthalten in der Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, und mindestens ein weiteres Element, ausgewählt aus der Gruppe der Elemente Sn, Ge, Cr, Mo und W. Insbesondere bevorzugt sind solche Katalysatoren, deren Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir und als weitere Komponente Sn enthält. Ganz besonders bevorzugte Katalysatoren weisen eine Aktivkomponente auf, die Pt und Sn enthält.

40

Die erfindungsgemäßen Katalysatoren können mit gutem Erfolg als Voll- oder als Trägerkatalysator eingesetzt werden. Trägerkatalysatoren zeichnen sich dadurch aus, dass die gewählte Aktivkomponente auf die Oberfläche eines geeigneten Trägers aufgebracht ist. Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Hydrierverfahrens besonders bevorzugt sind Trägerkatalysatoren, die eine hohe Oberfläche besitzen und daher geringere Mengen der aktiven Metalle benötigen.

Die Vollkatalysatoren sind beispielsweise herstellbar durch Reduktion einer Aufschlämmung und/oder Lösung im wässrigen oder organischen Medium des Edelmetalls und der weiteren, erfindungsgemäßen Aktivkomponenten in metallischer Form oder in Form von Verbindungen, wie beispielsweise Oxiden, Oxidhydraten, Carbonaten, Nitraten, Carboxylaten, Sulfaten, Phosphaten, Halogeniden, Wernerschen Komplexen, metallorganischen Komplexen oder Chelatkomplexen oder Mischungen davon.

Beim Einsatz der Katalysatoren als Trägerkatalysator sind Träger wie Kohlen, Ruße, Graphite, High Surface Activated Graphite (HSAG),  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{SiC}$ , Tonerden, Silikate, Montmorillonite, Zeolithe oder Mischungen hiervon bevorzugt. Besonders bevorzugt für den Einsatz als Trägermaterialien sind Kohlen, Graphite, HSAG,  $\text{TiO}_2$  und  $\text{ZrO}_2$ .

Bei den kohlenstoffbasierten Trägern (Aktivkohle, Graphite, Ruße, HSAG) ist es erfindungsgemäß vorteilhaft, das Trägermaterial oxidativ mit üblichen Oxidationsmitteln wie z. B.  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2$ , Luft,  $\text{O}_3$ , Ammoniumpersulfat, Natriumhypochlorid, hypochloriger Säure, Perchlorsäure, Nitratsalzen und/oder mit Säuren wie  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HCl}$  oder  $\text{HCOOH}$  zu behandeln. Besonders bevorzugt ist die Vorbehandlung mit  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  oder  $\text{HCOOH}$ . Der Träger kann dabei vor oder während der Aufbringung der Metalle behandelt werden. Durch die Vorbehandlung lassen sich Aktivität und Selektivität der Trägerkatalysatoren in der erfindungsgemäßen Hydrierung verbessern.

Die erfindungsgemäßen Trägerkatalysatoren enthalten üblicherweise etwa 0,01 bis 30 Gew.-% eines Edelmetalls ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au in metallischer Form oder in Form von Verbindungen und 0,01 bis 50 Gew.-%, bevorzugt etwa 0,1 bis 30 Gew.-% und besonders bevorzugt etwa 0,5 bis 15 Gew.-%, mindestens eines weiteren Elements ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu in der metallischen Form oder in Form einer Verbindung oder Gemischen hiervon. Die Gew.-%-Angaben sind dabei jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Katalysatoren und berechnet in metallischer Form.

Der Anteil des Edelmetalls ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au als Metall gerechnet beträgt vorzugsweise etwa 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders be-

vorzugt etwa 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Trägerkatalysators.

Als Edelmetallkomponente werden üblicherweise Oxide, Oxidhydrate, Carbonate, Nitrate, Carboxylate, Sulphate, Phosphate oder Halogenide, bevorzugt Nitrate, Carboxylate oder Halogenide eingesetzt.

Das neben dem Edelmetall, ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au mindestens eine weitere Elemente ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, wird üblicherweise in Form von Metall, Oxiden, Oxidhydraten, Carbonaten, Nitraten, Carboxylaten, Sulfaten, Phosphaten, Werner-schen Komplexen, Chelatkomplexen oder Halogeniden auf das Trägermaterial aufgebracht. Bevorzugt sind dabei Verbindungen von Sn, Ge, Cr, Mo oder W, besonders bevorzugt Sn in Form der Oxide oder Halogenide wie beispielsweise  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{GeCl}_4$  oder  $\text{GeO}_2$ .

Die Aufbringung der Aktivkomponenten kann in einem oder mehreren Schritten durch Imprägnierung mit einer wässrigen oder alkoholischen Lösung der jeweiligen gelösten Salze oder Oxide oder von gelösten oxidischen oder metallischen Kolloiden hergestellt werden, oder durch Gleichgewichtsadsorption in einem oder mehreren Schritten der in wässriger oder alkoholischer Lösung gelösten Salze oder Oxide oder von gelösten oxidischen oder metallischen Kolloiden. Zwischen einzelnen Gleichgewichtsadsorptions- bzw. Imprägnierschritten kann jeweils ein Trocknungsschritt zur Entfernung des Lösungsmittels und wahlweise ein Kalzinierschritt oder Reduktionsschritt durchgeführt werden.

Die Trocknung wird dabei vorteilhaft jeweils bei Temperaturen von etwa 25 bis etwa 350°C durchgeführt, bevorzugt von etwa 40 bis etwa 280°C und besonders bevorzugt von etwa 50 bis etwa 150°C.

Wahlweise kann eine Kalzinierung nach jedem Aufbringungs- oder Trocknungsschritt bei Temperaturen im Bereich von etwa 100 bis 800°C erfolgen, bevorzugt bei etwa 200 bis etwa 600°C und besonders bevorzugt bei etwa 300 bis etwa 500°C.

Wahlweise kann eine Reduktion nach jedem Aufbringungsschritt durchgeführt werden.

In einer besonderen Ausführungsform der Herstellung der erfindungsgemäß einsetzbaren Trägerkatalysatoren wird in einem ersten Imprägnierschritt ein Element, ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu aus den jeweiligen Oxiden, Oxidhydraten, Carbonate, Nitraten, Carboxylaten, Sulfaten, Phos-

phaten, Wemerschen Komplexen, Chelatkomplexen oder Halogeniden auf den Träger aufgebracht, dann erfolgt ein Trocknungsschritt und wahlweise ein Kalzinierschritt und wahlweise ein Reduktionsschritt. Danach erfolgt wahlweise eine weitere Imprägnierung mit einem oder mehreren Elementen ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Cr, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu aus den jeweiligen Oxiden, Oxidhydraten, Carbonate, Nitraten, Carboxylaten, Sulfaten, Phosphaten, Wemerschen Komplexen, Chelatkomplexen oder Halogeniden mit folgender Trocknung und wahlweiser Kalzinierung. Im letzten Herstellungsschritt wird dann das Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au in Form von Nitraten, Carboxylaten oder Halogeniden auf den Träger aufgebracht. Abschließend erfolgt ein weiterer Trocknungs- und wahlweise ein Kalzinierungsschritt.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäßen Trägerkatalysatoren besteht in der stromlosen Abscheidung eines Edelmetalls ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au und mindestens einer weiteren metallischen Komponente ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu aus den jeweiligen Oxiden, Oxidhydraten, Carbonaten, Nitraten, Carboxylaten, Sulfaten, Phosphaten, Wemerschen Komplexen, Chelatkomplexen oder Halogeniden auf das Trägermaterial. Die stromlose Abscheidung erfolgt vorteilhafterweise in wässriger oder alkoholischer Aufschlämmung des Trägermaterials und den jeweiligen Metallverbindungen durch Zugabe von Reduktionsmitteln wie z. B. Alkoholen oder Natriumhypophosphit, Ameisensäure oder Alkaliformiate, insbesondere Natriumformiat. Besonders bevorzugt sind Ethanol und  $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ .

Nach der Abscheidung führt man vorteilhaft einen Trocknungsschritt bei Temperaturen im Bereich von etwa 25 bis etwa 350°C, bevorzugt von etwa 40 bis etwa 280°C und besonders bevorzugt von etwa 50 bis etwa 150°C durch.

Wahlweise kann eine Kalzinierung nach der Abscheidung bei Temperaturen im Bereich von etwa 100 bis etwa 800°C, bevorzugt von etwa 200 bis etwa 600°C und besonders bevorzugt von etwa 300 bis etwa 500°C erfolgen.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Katalysatoren werden üblicherweise vor Verwendung aktiviert. Bei den durch stromlose Abscheidung hergestellten Katalysatoren kann wahlweise auf diesen Aktivierungsschritt verzichtet werden. Bevorzugt wird zur Aktivierung Wasserstoff oder ein Gemisch aus Wasserstoff und einem Inertgas, üblicherweise eine Mischung aus  $\text{H}_2$  und  $\text{N}_2$ . Die Aktivierung wird bei Temperaturen von etwa 100 bis etwa 500°C, bevorzugt von etwa 140 bis etwa 400°C und besonders bevorzugt von etwa 180 bis etwa 330°C durchgeführt. Dabei wird bei Drucken von etwa 1 bis etwa

300 bar aktiviert, bevorzugt bei etwa 5 bis etwa 200 bar und besonders bevorzugt bei etwa 10 bis etwa 100 bar.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Katalysatoren haben üblicherweise eine Spezifische Oberfläche von etwa 5 bis 3000 m<sup>2</sup>/g, vorzugsweise von etwa 10 bis etwa 1500 m<sup>2</sup>/g.

Die erfindungsgemäße Hydrierreaktion erfolgt üblicherweise in Gegenwart von Wasserstoff bei Temperaturen im Bereich von etwa 10 bis etwa 300°C, bevorzugt von etwa 30 bis etwa 180°C und besonders bevorzugt von etwa 50 bis 130°C. Dabei wird in der Regel ein Druck von etwa 1 bis etwa 350 bar, bevorzugt von etwa 10 bis etwa 300 bar und besonders bevorzugt von etwa 100 bis etwa 300 bar angewendet.

Für den Fall der erfindungsgemäßen Hydrierung von optisch aktiven Dicarbonsäuren zu den entsprechenden optisch aktiven Diolen wählt man bevorzugt einen Druck von etwa 150 bis etwa 250 bar, besonders bevorzugt von etwa 180 bis etwa 250 bar und ganz besonders bevorzugt von etwa 200 bis etwa 250 bar.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, insbesondere zur Hydrierung von Amino-substituierten Substraten, werden die oben beschriebenen optisch aktiven Ausgangsstoffe in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure hydriert. In der Regel beträgt der Zusatz an Säure 0,5 bis 1,5 Äquivalente, besonders bevorzugt 1 bis 1,3 Äquivalente, bezogen auf 1 Äquivalent der in den Ausgangsstoffen gegebenenfalls vorhandenen basischen Gruppen. Als organische Säuren kommen beispielsweise Essigsäure, Propionsäure und Adipinsäure in Betracht. Bevorzugt ist der Zusatz anorganischer Säuren, insbesondere Schwefelsäure, Salzsäure und Phosphorsäure. Die Säuren können beispielsweise als solche, in Form wässriger Lösungen oder in Form ihrer separat hergestellten Salze mit den zu hydrierenden Ausgangsstoffen, z. B. als Sulfate, Hydrogensulfate, Hydrochloride, Phosphate, Mono- oder Dihydrogenphosphate eingesetzt werden.

Die umzusetzende optisch aktive Carbonsäure bzw. Dicarbonsäure kann mit gutem Erfolg in Substanz oder in Form einer wässrigen oder organischen Lösung eingesetzt werden. Die Hydrierung kann in Suspension oder in kontinuierlicher Fahrweise im Festbettreaktor in der Flüssig- oder Gasphase durchgeführt werden.

Im Falle diskontinuierlicher Reaktionsführung kann man bezogen auf 1 Mol eingesetzter optisch aktiver Ausgangsverbindung z.B. 0,1 bis 50 g der erfindungsgemäß einzusetzenden Vollkatalysatoren oder auch etwa 0,1 bis 50 g erfindungsgemäß einzusetzender Trägerkatalysatoren verwenden.

Bei kontinuierlicher Verfahrensführung wählt man das Mengenverhältnis von Katalysator zur umzusetzenden Ausgangsverbindung vorteilhaft so, dass sich eine Katalysatorbelastung im Bereich von etwa 0,005 bis etwa 1 kg/l<sub>Kat</sub>h, vorzugsweise von etwa 0,02 bis etwa 0,5 kg/l<sub>Kat</sub>h.

5

Als Lösungsmittel für die Reaktion eignen sich beispielsweise die Hydrierprodukte selbst, Wasser, Alkohole wie z. B. Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Ether wie z.B. THF oder Ethylenglykolether. Bevorzugt werden Wasser oder Methanol oder Gemische derselben als Lösungsmittel eingesetzt.

10

Die Hydrierung kann in der Gas- oder Flüssigphase ein- oder mehrstufig durchgeführt werden. In der Flüssigphase ist die Suspensions- oder Festbettfahrweise möglich. Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignen sich alle dem Fachmann als zur Durchführung von Hydrierungen geeignet bekannten Reaktoren wie beispielsweise: Rührkessel, Festbettreaktoren, Schachtreaktoren, Rohrbündelreaktoren, Blasensäulen oder Wirbelbettreaktoren.

15

Die Reaktion ist üblicherweise beendet, wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Üblicherweise beträgt die Reaktionszeit etwa 1 bis etwa 72 h.

20

Die Isolierung und nötigenfalls Trennung der anfallenden Reaktionsprodukte kann prinzipiell nach allen üblichen und dem Fachmann an sich bekannten Verfahren durchgeführt werden. Insbesondere eignen sich dazu extraktive und destillative Verfahren sowie die Aufreinigung bzw. Isolierung durch Kristallisation.

25

Die eingesetzten bzw. erhaltenen optisch aktive Edukte bzw. Produkte können mittels aller dem Fachmann bekannten Methoden auf ihre Enantiomerenreinheit hin untersucht werden. Besonders geeignet sind dazu insbesondere chromatographische Verfahren, speziell gaschromatographische Verfahren oder Verfahren der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Ein geeignetes Maß zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der Edukte bzw. Produkte stellt der Enantiomerenüberschuss (ee) dar.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Racemisierung stereogener Zentren der in optisch aktiver Form als Ausgangsverbindungen eingesetzten substituierten Mono- oder Dicarbonsäuren bei der Hydrierung weitgehend unterdrückt wird. Demgemäß entspricht im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens der Enantiomerenüberschuss der erhaltenen Produkte üblicherweise weitgehend dem der eingesetzten Edukte. Bevorzugt wählt man die Reaktionsbedingungen so, dass der Enantiomerenüberschuss des gewünschten Produktes zu mindestens 90 %, besonders bevorzugt zu mindestens 95 %, ganz besonders bevorzugt zu mindestens 98 % dem der eingesetzten Ausgangsverbindung entspricht.

40

Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass die als störende Nebenreaktion bei derartigen Umsetzungen bekannte Decarbonylierung unter Freisetzung von Kohlenmonoxid und dessen anschließender Reduktion zum Methan oder  
5 anderen niederen Alkanen weitgehend unterdrückt wird. Dies führt zu erheblichen sicherheitstechnischen Vorteilen.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens, ohne es jedoch in irgendeiner Weise zu beschränken:

10

Allgemeine Vorschrift zur Aktivierung der Trägermaterialien durch Behandlung mit einer Säure:

100 g des gewählten Trägermaterials werden mit 200 ml der gewählten Säure und 400 ml Wasser für 45 min unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach Abfiltrieren und Waschen mit Wasser wird das aktivierte Trägermaterial bei 80°C im Umluftofen getrocknet. Bei der Verwendung von Formkörpern kann die Aktivierung auch im Rotationsverdampfer oder in einem mit der Aktivierungslösung durchströmten Festbettreaktor durchgeführt werden, um die mechanische Zerstörung des Trägers zu minimieren.

20 Herstellvorschrift Katalysator 1:

In einer 2 l Rührapparatur wurden 25 g mit HCOOH vorbehandeltem Timrex® HSAG 100 (Fa. Timcal), 800ml Ethanol, 1,7 g  $\text{Sn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  und 3,4 g  $\text{Pt}(\text{NO}_3)_2$  in 800 ml Wasser vorgelegt und 30 min. bei Raumtemperatur und danach bei 80°C gerührt. Danach wurde über eine Nutsche abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

25

Herstellvorschrift Katalysator 2:

Es wurden 0,71 g Wolframatophosphorsäurehydrat ( $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40} \times \text{H}_2\text{O}$ ) und 4,6 g  $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$  in Wasser gelöst und auf 18 ml Gesamtlösung ergänzt. Damit wurden 25 g HCOOH-aktivierter Timrex® HSAG 100 entsprechend seiner Wasseraufnahme imprägniert. nach 16-stündiger Trocknung wurde bei 200°C im Drehrohr kalziniert.

30

Herstellvorschrift Katalysator 3:

Es wurden 1,6 g  $\text{GeCl}_4$  in Ethanol gelöst und auf 23 ml Gesamtlösung ergänzt. Damit wurden 25 g HCOOH-aktivierter Timrex® HSAG 100 entsprechend seiner Ethanolaufnahme imprägniert. Nach 16-stündiger Trocknung erfolgte eine zweite Imprägnierung, zu der 4,6 g  $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$  in Wasser gelöst und auf 18 ml Gesamtlösung ergänzt wurden. Damit wurde das Material ein zweites Mal entsprechend seiner Wasseraufnahme imprägniert, erneut 16 Stunden getrocknet und abschließend bei 400°C im Drehrohr kalziniert.

40

**Herstellvorschrift Katalysator 4:**

Es wurden 1 g Ammoniumheptamolybdat  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times \text{H}_2\text{O}$  und 4,6 g  $\text{Rh}(\text{NO}_3)_3$  in Wasser gelöst und auf 18 ml Gesamtlösung ergänzt. Damit wurden 25 g HCOOH-aktivierter Timrex® HSAG 100 entsprechend seiner Wasseraufnahme imprägniert.

- 5 Nach 16-stündiger Trocknung wird bei 400°C im Drehrohr kalziniert.

**Beispiel 1: Herstellung von optisch aktivem Alaninol**

In einem Autoklaven von 300 ml Fassungsvermögen wurden 5 g des Katalysators 1 mit 50 ml Wasser vorgelegt und bei 60 bar Wasserstoffdruck und 270°C für 2 Stunden

- 10 gerührt. Anschließend wurden 24 g L-Alanin (>99%ee), 100 g Wasser und 13,2 g  $\text{H}_2\text{SO}_4$  nachgefüllt und bei einem Druck von 180 bis 200 bar und einer Temperatur von 100°C über einen Zeitraum von 12 h hydriert. Nach 12 h enthielt der Reaktionsaustrag 79,24 mol-% L-Alaninol (ee > 99,4) und 9 mol-% unumgesetztes L-Alanin.

- 15 **Beispiel 2: Herstellung von optisch aktivem  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton**

In einem Autoklaven von 300 ml Fassungsvermögen) wurden 5 g des Katalysators 1 mit 50 ml Wasser vorgelegt und bei 60 bar Wasserstoffdruck und 270°C für 2 Stunden gerührt. Anschließend werden 24 g Äpfelsäure und 120 g Wasser nachgefüllt und bei einem Druck von 230 bis 250 bar und einer Temperatur von 100°C über einen Zeit-

- 20 raum von 36 h hydriert. Der Reaktionsaustrag enthielt 22 mol-% 1,2,4-Butantriol (ee > 98,2 %), 57 mol-%  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton (ee > 99 %), 0,1 mol-% Butandiol und 15 mol-% nicht umgesetzte Äpfelsäure.

**Beispiel 3: Herstellung von optisch aktivem 1,2,4-Butantriol (BTO):**

- 25 In einem diskontinuierlichen Autoklaven (300 ml Füllungsvermögen) wurden 5 g des Katalysators 2 mit 50 ml Wasser vorgelegt und bei 60 bar Wasserstoffdruck und 270°C für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurden 24 g Äpfelsäure (ÄS) und 120 g Wasser nachgefüllt und bei einem Druck von 230 bis 250 bar und einer Temperatur von 100°C über einen Zeitraum von 36 h hydriert. Der Reaktionsaustrag enthielt 41 mol-% Butantriol, 9 mol-% Hydroxybutyrolacton, 18 mol-% Butandiol (BDO) und keine unumgesetzte Äpfelsäure.
- 30

**Beispiel 4: Herstellung von optisch aktivem 1,2,4-Butantriol (BTO):**

- In einem diskontinuierlichen Autoklaven (300 ml Füllungsvermögen) wurden 5 g des Katalysators 3 mit 50 ml Wasser vorgelegt und bei 60 bar Wasserstoffdruck und 270°C für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurden 24 g Äpfelsäure (ÄS) und 120 g Wasser nachgefüllt und bei einem Druck von 230 bis 250 bar und einer Temperatur von 100°C über einen Zeitraum von 36 h hydriert. Der Reaktionsaustrag enthielt 38 mol-% Butantriol (ee > 98,6 %), 6 mol-% Hydroxybutyrolacton, 14 mol-% Butandiol (BDO) und 6 mol-% unumgesetzte Äpfelsäure.
- 35
- 40



Beispiel 5: Herstellung von optisch aktivem 1,2,4-Butantriol (BTO):

- In einem diskontinuierlichen Autoklaven (300 ml Füllungsvermögen) wurden 5 g des Katalysators 4 mit 50 ml Wasser vorgelegt und bei 60 bar Wasserstoffdruck und 270°C für 2 Stunden gerührt. Anschließend wurden 24 g Äpfelsäure (ÄS) und 120 g Wasser
- 5 nachgefüllt und bei einem Druck von 230 bis 250 bar und einer Temperatur von 100°C über einen Zeitraum von 36 h hydriert. Der Reaktionsauszug enthielt 59 mol-% Butantriol (ee > 98,6 %), 17 mol-% Butandiol (BDO) und keine unumgesetzte Äpfelsäure.

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkyl-, Aryl- oder Chlor-substituierter Alkohole oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 25 Kohlenstoffatomen oder deren Säurederivate oder Cyclisierungsprodukte durch Hydrierung der entsprechend substituierten optisch aktiven Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Säurederivate in Gegenwart eines Katalysators, dessen Aktivkomponente ein Edelmetall ausgewählt aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh, Ir, Ag, Au und mindestens ein weiteres Element ausgewählt aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Mo, W, Ti, Zr, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Pb, Bi, Cr, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu enthält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Edelmetall ausgewählt ist aus der Gruppe der Metalle Pt, Pd, Rh und Ir.
3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine weitere Element ausgewählt ist aus der Gruppe der Elemente: Sn, Ge, Cr, Mo und W.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das mindestens eine weitere Element Sn ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Aktivkomponente des Katalysators Pt und Sn enthält.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man optisch aktive Mono- oder Dicarbonsäuren oder deren Säurederivate einsetzt, die mindestens ein Stereozentrum in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position zu mindestens einer zu hydrierenden Carbonsäurefunktion oder davon abgeleiteten Säurederivatfunktion aufweisen.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6 zur Herstellung von 1,2-Propandiol, 1,2-Butandiol, 1,2-Pentandiol, 1,3-Pentandiol, Leucinol, Isoserinol, Valinol, Isoleucinol, Serinol, Threoninol, Lysinol, Phenylalaninol, Tyrosinol, Prolinol, 2-Chlorpropanol, 2-Methyl-1-butanol, 2,3-Dimethylbutan-, 1,4-diol, 2-Methylbutan-1,4-diol, 1,2,4-Butantriol, 1,2,5-Pentantriol, 1,2,6-Hexantriol, 2-Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton, 3-Hydroxy- $\gamma$ -butyrolacton, 2-Chlor- $\gamma$ -butyrolacton, 3-Chlor- $\gamma$ -butyrolacton, 2-Amino- $\gamma$ -butyrolacton, 3-Amino- $\gamma$ -butyrolacton, 2-Methyl- $\gamma$ -butyrolacton, 3-Methyl- $\gamma$ -butyrolacton, 3-Hydroxy- $\delta$ -valerolacton, 4-Hydroxy- $\delta$ -valerolacton, 2-Hydroxy-Tetrahydrofuran, 2-Methyl-Tetrahydrofuran, 2-Amino-Tetrahydrofuran oder 3,4-Dihydroxybuttersäure.

8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Katalysatoren in geträgerter Form einsetzt.
- 5 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man Katalysatoren einsetzt, die, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht des fertigen Katalysators und gerechnet als Metall, 0,01 bis 30 Gew.-% des Edelmetalls und 0,01 bis 50 Gew.-% des mindestens einen weiteren Elements einsetzt.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trägermaterial  $ZrO_2$ ,  $TiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ , Aktivkohle, Ruße, Graphite oder High Surface Area Graphite einsetzt.
- 15 11. Verfahren nach Anspruch 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man das Edelmetall und das mindestens eine weitere Element in Gegenwart eines Reduktionsmittels auf den Träger aufbringt.
- 20 12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei einem Druck von 100 bis 300 bar durchführt.
13. Verfahren nach Anspruch 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung bei einer Temperatur von 30 bis 180°C durchführt.
- 25 14. Verfahren nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart einer Säure durchführt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/001234

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C29/149 C07C31/22 C07C213/00 C07C215/08 C07D307/33  
C07M7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07B C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/38824 A (BAYER) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application page 5, line 4 - line 22; claims -----	1
A	WO 99/38838 A (BAYER) 5 August 1999 (1999-08-05) cited in the application page 3, line 27 - page 4, line 16; claims -----	1
A	ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 343, no. 8, 2001, pages 802-808, XP001149359 cited in the application the whole document -----	1
P,X	WO 2004/022522 A (BASF) 18 March 2004 (2004-03-18) page 6, line 16 - page 7, line 27; claims -----	1-6, 12-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2005

Date of mailing of the international search report

27/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wright, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/001234

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9938824	A	05-08-1999	DE 19803893 A1 AU 2717099 A WO 9938824 A1 EP 1066232 A1 JP 2002501935 T US 6355848 B1	05-08-1999 16-08-1999 05-08-1999 10-01-2001 22-01-2002 12-03-2002
WO 9938838	A	05-08-1999	DE 19803892 A1 AU 2617899 A DE 59904948 D1 WO 9938838 A1 EP 1051388 A1 JP 2002501941 T US 6310254 B1	05-08-1999 16-08-1999 15-05-2003 05-08-1999 15-11-2000 22-01-2002 30-10-2001
WO 2004022522	A	18-03-2004	DE 10241292 A1 AU 2003264115 A1 WO 2004022522 A1	18-03-2004 29-03-2004 18-03-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001234

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C29/149 C07C31/22 C07C213/00 C07C215/08 C07D307/33  
C07M7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07B C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/38824 A (BAYER) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 4 - Zeile 22; Ansprüche -----	1
A	WO 99/38838 A (BAYER) 5. August 1999 (1999-08-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 27 - Seite 4, Zeile 16; Ansprüche -----	1
A	ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, Bd. 343, Nr. 8, 2001, Seiten 802-808, XP001149359 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Mai 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wright, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001234

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2004/022522 A (BASF) 18. März 2004 (2004-03-18) Seite 6, Zeile 16 - Seite 7, Zeile 27; Ansprüche -----	1-6, 12-14

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001234

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9938824	A	05-08-1999	DE 19803893 A1	05-08-1999
			AU 2717099 A	16-08-1999
			WO 9938824 A1	05-08-1999
			EP 1066232 A1	10-01-2001
			JP 2002501935 T	22-01-2002
			US 6355848 B1	12-03-2002
WO 9938838	A	05-08-1999	DE 19803892 A1	05-08-1999
			AU 2617899 A	16-08-1999
			DE 59904948 D1	15-05-2003
			WO 9938838 A1	05-08-1999
			EP 1051388 A1	15-11-2000
			JP 2002501941 T	22-01-2002
			US 6310254 B1	30-10-2001
WO 2004022522	A	18-03-2004	DE 10241292 A1	18-03-2004
			AU 2003264115 A1	29-03-2004
			WO 2004022522 A1	18-03-2004